

科研综述

破解干细胞自我更新调控之谜

研究人员发现一种名为Mei-P26的蛋白在果蝇卵巢干细胞系中不仅能抑制细胞的生长和增殖，还能下调miRNA的表达水平。

果蝇的神经母细胞（neuroblast）和卵巢干细胞（ovarian stem cell）都能够通过细胞分裂产生一种具有不断自我更新与分化能力的子代细胞。脑瘤蛋白（brain tumor, Brat）包含Trim-NHL（Ncl-1、HT2A和 Lin-4三重结构域）结构域，并能通过有丝分裂遗传到子细胞中抑制子细胞的增殖。卵巢干细胞微环境能够分泌一些调控干细胞增殖的因子，但至今还没有在这些因子中发现一种与Brat具有类似功能的蛋白。在《自然》（*Nature*）杂志上，Neumüller等人报道了一种与Brat结构类似，同样含有Trim-NHL结构域的蛋白Mei-P26能够在卵巢干细胞系中通过调节miRNA的表达而促进细胞的分化。

果蝇的卵子形成于分化的子代细胞。一个分化的子细胞可以产生16个包囊细胞，继而形成一个互相连接，含有一个卵母细胞和15个营养细胞的包囊。Mei-P26无论是其mRNA还是蛋白的表达量在干细胞中都很低，但是在包囊细胞中Mei-P26的表达则会大大升高。Mei-P26这种选择性表达上调依赖于一种与包囊细胞成熟密切相关的融合体组成蛋白——Bam（bag of marbles，该蛋白因结构类似球袋而得名）。在Mei-P26基因发生突变的卵巢中会出现大量未分化、且个体异常大的包囊细胞样细胞，这些细胞像肿瘤细胞一样快速生长繁殖。Mei-P26在卵巢干细胞和神经母细胞中异位表达会造成细胞的未成熟分化，这提示含有Trim-NHL结构域的蛋白Mei-P26在干细胞分裂和分化过程中起着重要的作用。

令人感到意外的是，Mei-P26和Brat都能与RNA诱导沉默体（RNA-induced silencing complex,

RISC）中的核糖核酸酶成分——Argonaute-1（AGO1）相结合。

miRNA成熟体在Mei-P26突变个体中表达上调，而Mei-P26过表达则能抑制miRNA成熟体的表达上调。研究发现Mei-P26对细胞增殖的抑制功能依赖于其是否具有完整的NHL结构域，因为没有NHL结构域的Mei-P26突变体（Mei-P26 Δ NHL）失去了与AGO1结合的能力，同时其异位表达时也丧失了诱导细胞分化的功能。在卵巢中Mei-P26突变表型会由于miRNA的表达下调而受到部分抑制。Neumüller等人进一步研究发现，具有干细胞增殖和凋亡调节能力的miRNA *bantam*在Mei-P26突变卵巢中表达上调。在体外培养的果蝇S2细胞中外源表达Mei-P26能够解除*bantam*靶mRNA的翻译阻遏，而表达Mei-P26 Δ NHL则不具有这样的功能。miRNA在Mei-P26的表达与卵巢干细胞的增殖之间架起一座联系的桥梁。

miRNA对干细胞的自我更新有举足轻重的影响，以上实验结果表明Mei-P26能够通过抑制miRNA的表达而调节细胞的分化。Mei-P26包含有锌指结构域，表明其很可能参与了蛋白降解过程，而Mei-P26调节miRNA合成的具体机制还有待进一步研究。由于Mei-P26和Brat蛋白具有功能同源性，这提示我们Trim-NHL结构域可能在干细胞调控过程中起着重要作用，但是这些结构域在脊椎动物中是否也具有同样的功能还需要进行更深入的研究。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>

 知易行难/编译